

На правах рукописи

Ищенко
Татьяна Владимировна

Эффективность комплексного санаторно-курортного лечения больных хроническим бронхитом в условиях низкогорья в сочетании с применением иммуномодулятора ликопад.

14.00.36. - Аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва
2002

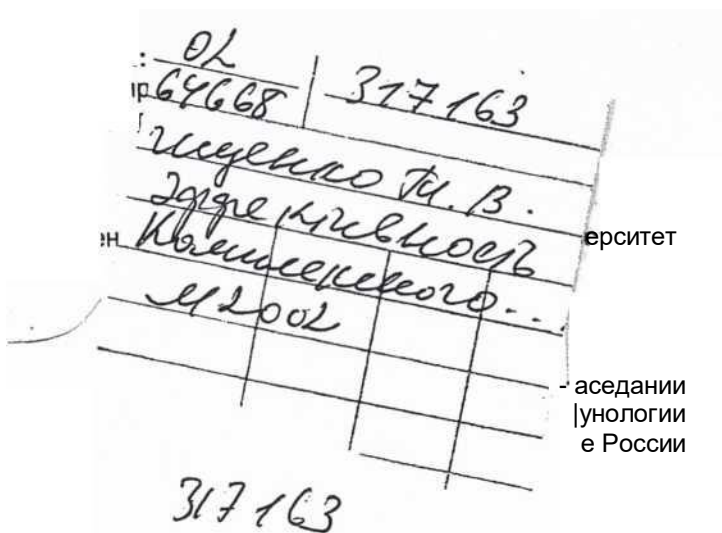
Ищенко

Работа выполнена в Институте иммунологии Федерального управления «Медбиоэкстрем» при Минздраве России и Кисловодском ФУВ Российского медицинского университета Минздрава России

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор Р.И. Мкртчян
Кандидат медицинских наук А.В. Симонова

Защита состоит'
диссертационно.
Федерального у
по адресу: 11547



Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, п
Доктор медицинских наук, pf

Ведущая организация:

Московский Государстве
Минздрава России

С
иммунологии
Минздраве Росс

диссертацие
<

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации.

Хронический бронхит (ХБ) в России и за рубежом является одной из главных причин, ведущих к инвалидизации и смерти больных, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям (Г.И. Марчук, ЭЛ. Бербенцова, 1995, О.М. Елисеев, 1997). В среднем распространенность хронического бронхита среди населения России составляет 9-18% (Г.Г. Онищенко, 2000).

По мнению НИИ Пульмонологии РФ, распространенность болезней органов дыхания не уменьшится и в ближайшем будущем. Основанием для такого прогноза являются урбанизация жизни современного индустриального общества, сопровождающаяся загрязнением окружающей среды (С.П. Златеев, 1993, А.Г. Чучалин, 1998). С? р

ХБ является одним из заболеваний, в основе которого лежат функциональные нарушения иммунной системы (А.М. Борисова, 1997, Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, И.В. Орадовская, А.В. Симонова, 1998). Использование современных методов иммунодиагностики и иммунотерапии позволило взглянуть на проблему реабилитации больных ХБ с учетом иммунопатогенетических особенностей (А.М. Борисова, Н.Х. Сетдикова, Л.В. Лактионова, 1997).

Традиционные средства и методы лечения часто оказываются недостаточно эффективными. Ряд авторов указывают на эффективность применения иммуномодуляторов в терапии больных ХБ (А.М.Земсков-, 1996, А.М. Борисова, О.П. Артемова, 1996, В.Е. Новиков, 1998).

Продолжается поиск новых, патогенетически обоснованных, методических подходов к лечению больных ХБ, рассчитанных на длительное, этапное лечение.

В литературе имеются указания на эффективность лечения больных с патологией органов дыхания на различных климатических курортах с горным климатом, на морском побережье, в местных санаториях (Л.М. Юдякин, 1991, С.А. Молчанов, Я.М. Зонис, 1997). С /

Положительные результаты были достигнуты в большей степени при использовании медикаментов базисной терапии, адаптогенов, иммуностимуляторов на фоне природных лечебных факторов (Я.М. Зонис, 1997, Р.И. Сепиашвили, 1997).

Рядом авторов описана высокая эффективность применения нового иммуномодулятора ликопида у больных ХБ в фазе ремиссии и обострения (Н.Х. Сетдикова, А.М. Борисова, Т.М. Андропова, Б.В. Пинегин, 1995). Однако ликопид не применяли для реабилитации больных ХБ в комплексе с природными лечебными факторами.

Несмотря на большие достижения в области лечения больных ХБ методы применения с лечебной и профилактической целью природных и преформированных факторов курортной терапии постоянно совершенствуются. Это связано с тем, что у части больных, от 7 до 13%, по указаниям различных авторов, курортное лечение не дает ожидаемых результатов, у 4-13% больных отмечается обострение заболевания после курортного лечения. Причины неэффективности курортного лечения для больных хроническим бронхитом изучены недостаточно.

Учитывая актуальность и сложность проблемы реабилитации больных ХБ, значимость функциональной несостоятельности иммунной системы в патогенезе данного заболевания, представилось целесообразным изучить причины неэффективности курортной терапии у части пациентов, разработать показания к применению ликопида в комплексе с оздоровительным санаторным лечением в условиях горного климата курорта Кисловодск.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования является разработка новой схемы реабилитации больных ХБ в стадию ремиссии с применением ликопида в комплексе с санаторно-курортным лечением в условиях горного климата.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи.

1. Выявить клинические и лабораторные особенности течения ХБ в стадию ремиссии в период адаптации к климатическим условиям горного курорта.

2. Изучить клинико-лабораторную эффективность курортного лечения больных ХБ в условиях Кисловодска.

3. Разработать для больных ХБ показания и схему применения ликопида в сочетании с курортным лечением. Провести оценку клинико-лабораторной эффективности комплексного курортного лечения в сочетании с ликопидом.

Научная новизна

1. Изучены клинико-иммунологические особенности заболевания у больных с рецидивирующим ХБ в стадии ремиссии, в период адаптации на горном курорте Кисловодск. Изменения иммунологических показателей проявлялось в уменьшении абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, снижении фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови (по поглотительной способности, завершенности фагоцитоза, образованию активных форм кислорода в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте) у 60-90% лиц.

2. Разработана новая, более эффективная по сравнению с традиционным курортным лечением, схема комплексной реабилитации больных с рецидивирующим ХБ с применением курортных факторов и иммуномодулятора ликопида. Определены клинические показания к назначению ликопида больным ХБ в период ремиссии при адаптации на горном курорте. Выявлена взаимосвязь между особенностями клинического течения ХБ в стадию ремиссии и содержанием субпопуляций Т-лимфоцитов в крови. У больных ХБ с давностью заболевания свыше 7 лет отмечалось низкое содержанием СОЗ⁺С4-лимфоцитов; у пациентов с сопутствующей герпетической вирусной инфекцией было выявлено высокое содержание СО8*Т-киллеров.

Практическая значимость работы.

Показана целесообразность применения иммунокорректора ликопида в комплексе с лечением на горном курорте больным с рецидивирующим ХБ.

Использование ликопида способствовало нормализации иммунологической реактивности, улучшению клинического состояния и функциональных показателей бронхиальной проходимости и повышению эффективности реабилитации больных данной патологией.

Применение иммунокорректора ликопида в период адаптации больных на курорте позволило избежать обострения ХБ, возникновения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Использование ликопида у больных ХБ в комплексе с курортной терапией увеличило ремиссию до 10-12 месяцев, улучшило объемно-скоростные показатели проходимости бронхиального дерева по результатам курсовой терапии и по отдаленным результатам через 12 месяцев после курортного лечения.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У больных с рецидивирующим ХБ, поступивших на курортное лечение в Кисловодск в стадии ремиссии, определяются клинические признаки заболевания, снижение объемно-скоростных показателей бронхиальной проходимости, изменения в иммунном статусе.

2. Больным с рецидивирующим течением ХБ с наличием клинических признаков заболевания, снижением функциональной активности нейтрофилов, уменьшением содержания Т-лимфоцитов в период адаптации на курорте показано применение иммуномодулятора ликопида.

3. Терапевтический эффект в группе больных ХБ, принимавших ликопид в сочетании с курортной терапией в условиях низкогорного курорта, превосходит эффективность лечения в группе пациентов, получавших только курортное лечение.

Публикация результатов исследования.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ. Основные положения диссертации и результаты работы доложены и обсуждены на 3-ем Международном конгрессе иммунологов «Иммунореабилитация и реабилитация в медицине» 15-17 сентября 1997 г., Москва; научно-практической конференции врачей Федерального агентства правительственной связи и информации при Президенте Российской Федерации 14-15 февраля

2000 г., Кисловодск; научно-практической конференции врачей Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве России «Актуальные вопросы практической медицины» 25 апреля 2000 г., Лермонтов; VI научно-практической конференции терапевтов учреждений Федерального управления «Медбиозкстрем» при Минздраве России 23-25 мая 2000 г., Балаково; научно-практической конференции врачей Северокавказского зонального управления специализированных санаториев «Современные подходы к организации лечебно-диагностического процесса в различных нозологических и возрастных группах больных на санаторно-курортном этапе медицинской помощи» 15-16 июня 2000 г., Кисловодск.

Объем и структура и диссертации.

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных и выводов. Библиографический указатель включает 279 источников литературы (226 отечественных и 53 иностранных). Работа содержит 26 таблиц, 18 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования и лечения.

В работе использованы методы клинико-лабораторного обследования, ретроспективного анализа данных клинического наблюдения и лабораторного иммунологического обследования, статистические методы. Анализ клинико-лабораторных данных проводился по результатам обследования 123 больных, с диагнозом ХБ, находившихся на лечении в санатории «Джинал» в г. Кисловодске за период 1998-2001 гг. Больные были разделены на 2 группы:

- принимавшие курортное лечение - 60 человек,
- получавшие липоксид в сочетании с курортным лечением - 63 человека.

Для определения нормативных показателей иммунного статуса, объемно скоростных параметров функции внешнего дыхания была обследована группа практически здоровых людей, прибывших на курорт Кисловодск - 37 человек.

Для изучения отдаленных результатов лечения во второй год наблюдения были обследованы 34 человека, получивших в первый приезд в санаторий только курортное лечение, и 44 больных ХБ, принимавших липокрид в первый год курортной терапии.

Группы наблюдения были сформированы методом случайной выборки.

Всем пациентам при поступлении и при выписке из санатория проводили клиническое обследование, лабораторное исследование крови с определением количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов по общепринятой методике, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением объемно-скоростных показателей.

Иммунологические показатели определяли в лаборатории объединения «Кисловодсккурорт», применяли стандартные унифицированные методики, учитывались рекомендации ВОЗ и ведущих специалистов ГНЦ Института иммунологии (Р.В. Петров, 1987, Б.В. Пинегин, 1992).

Изучение параметров клеточного звена иммунитета включало определение абсолютного и процентного содержания популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови - общего числа В-лимфоцитов (CD19⁺), общего числа Т-лимфоцитов (СО3⁺-л), Т-хелперов (СО4*Т-л), Т-киллеров (СО5⁺-к), ЕК-натуральных киллеров (CD16*Т-л). Изучение гуморального звена иммунитета включало определение уровня сывороточных иммуноглобулинов основных классов IgA, IgM, IgG по методу Манчини (Manchini, 1970). Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови определялась по реакции поглощения нейтрофилами дрожжевых клеток и по образованию активных форм кислорода методом НСТ-теста (А.Н. Маянский, 1993).

Курортное лечение включало климатотерапию в условиях низкогогорного климата (высота над уровнем моря 800-900 м), бальнеолечение естественными углекислыми ваннами, активный двигательный режим в виде прогулок (терренкур) и занятий лечебной гимнастикой.

Для иммунокоррекции больных применялся липокрид - современный синтетический иммуномодулятор - глюкозоаминил-мурамилдипептид (ГМДП).

Препарат утвержден Фармакологическим государственным комитетом РФ 08.06.1995г. (Регистрационный номер 95/211/1, 95/211/4, 95/211/7).

Действующим началом липоида является N - ацетилглюкозаминил - N - ацетилмурамил - L - аланил - D - изоглутамил. ГМДП - полусинтетический гликопептид, представляющий собой универсальный минимальный компонент бактериальной стенки. Главным фармакологическим действием липоида > является стимуляция функциональной активности макрофагального звена иммунитета. В эксперименте доказано, что он увеличивает микробцидную активность фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов), В- и Т-лимфоцитов. Усиливается фагоцитоз микроорганизмов и их уничтожение за счет внутриклеточной ферментативной деградации и окислительного метаболизма. Стимулируется биосинтез специфических антител и цитокинов. Изменение спектра поверхностных белков макрофагов за счет усиления секреции цитокинов приводит к усилению их кооперации с Т-лимфоцитами. Липоид назначался больным ХБ в суточной дозе 6 мг (по 2 мг 3 раза в день) в течение 10 дней.

Эффективность лечения оценивалась по данным клинико-лабораторного обследования больных при выписке из санатория и по отдаленным результатам лечения - длительности ремиссии, частоте случаев ОРВИ, обострений ХБ в течение года после проведенной терапии. Через 12 месяцев было проведено сравнение отдаленных результатов курортной терапии и применения липоида в сочетании с курортным лечением у больных, поступивших в санаторий повторно.

Методы статистической обработки материала

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 7.0. for Windows-98. Все полученные результаты клинических, функциональных и иммунологических исследований обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением средних значений (M), стандартной ошибки средней величины (ш), t-критерия Стьюдента для проверки гипотез - - 2 относительной значимости различия средних показателей, х критерия для

выявления достоверности отличий между группами. Для принятия гипотезы применялся уровень достоверности 95% ($p < 0,05$).

Результаты собственных наблюдений

Под нашим наблюдением находилось 123 больных ХБ в возрасте от 18 до 60 лет, мужчин было 45 (37%), женщин - 78 (63%). Средний возраст составлял $43,03 \pm 1,4$ года, преобладали лица в возрасте от 24 до 55 лет (81,3%). Табакокурение отмечено у 47 человек (38,1%), из них у 45 мужчин (36,5%), и у 2 женщин (1,6%). Давность заболевания ХБ составляла $8,2 \pm 1,84$ года. Среди факторов, провоцирующих очередное обострение, наиболее часто, в 84% случаев, отмечались ОРВИ. Частота обострений ХБ составляла в среднем $3,4 \pm 1,1$ раза в год. Средняя длительность одного обострения составляла $20,5 \pm 4,2$ дня. Последнее обострение ХБ отмечалось в среднем за $4,5 \pm 0,38$ месяца до поступления на курортное лечение в санаторий. 37% больных имели сопутствующие заболевания ЛОР-органов, 20% лиц - заболевания желудочно-кишечного тракта. При поступлении в санаторий все больные ХБ были в фазе ремиссии. При поступлении в среднем 70-100% больных предъявляли жалобы на кашель, отделение мокроты, одышку при физической нагрузке.

При аускультации легких у всех больных хроническим бронхитом определялись сухие хрипы. Клинические признаки у больных ХБ представлены на рисунке 1. Выраженность нарушений бронхиальной проходимости оценивалась в процентном отношении к должной величине показателя, которая принималась за 100%. Исследовали 8 показателей ФВД: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), средняя объемная скорость форсированного выдоха в интервале 25-75% ФЖЕЛ (СОС 25-75%), мгновенная максимальная объемная скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС 25%), мгновенная максимальная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС 50%), мгновенная максимальная объемная скорость после выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС 75%), максимальная произвольная вентиляция легких (МВЛ).

Достоверно снижены следующие показатели ФВД: ФЖЕЛ, ОФВ 1, СОС 25-75%, МОС 50%, МОС 75%, МВЛ. Данные представлены в табл. 1,2.

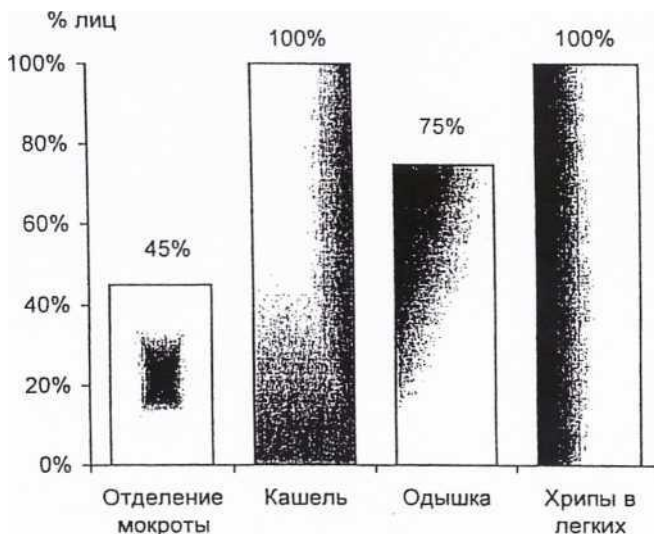


Рис. 1. Клинические признаки у больных ХБ.

Результаты иммунологического обследования больных ХБ до начала курортного лечения представлены в таблице 3. Наиболее часто, в 71% случаев, низкое относительное содержание CO_3^+ Т-лимфоцитов (<55%) отмечалось у больных, страдающих ХБ более 7 лет (рис. 2). При анализе анамнестических данных выявлено, что по месту жительства эти больные принимали только короткие курсы антибактериальной терапии, санаторно-курортная реабилитация никогда не проводилась.

Таблица 1.
Количество больных хроническим бронхитом со сниженными (<80%) значениями показателей функции внешнего дыхания (n=123).

Показатель	Число больных ХБ (чел)	Число больных ХБ (%)
ЖЕЛ(%)	49	40
ФЖЕЛ(%)	65	53 *
ОФ В 1(%)	67	54 *
СОС 25-75%(%)	69	56 *
МОС 25%(%)	56	46
МОС 50%(%)	60	65 *
МОС 75%(%)	71	58 *
МВЛ(%)	89	72 *

Примечание: *- различие между числом больных ХБ со сниженными и нормальными значениями показателей ФВД статистически достоверно по χ^2 критерию ($p < 0,05$).

Таблица 2.

Показатели функции внешнего дыхания у больных хроническим бронхитом и здоровых лиц.

Показатель	Среднее значение показателя (M±t)	
	Больные ХБ (n=123)	Здоровые лица (n=37)
	M±t	M1t
ЖЕЛ (%)	92,3811,65	102,812,4
ФЖЕЛ (%)	78,8111,6*	93,412,27
ОФВ1 (%)	83,9512,03*	98,212,43
СОС 25-75% (%)	82,7514,02*	97,813,27
МОС 25% (%)	87,4313,4	101,413,2
МОС 50% (%)	79,113,63*	92,614,2
МОС 75% (%)	80,4114,6*	92,214,44
МВЛ (%)	78,2912,72*	97,8713,07

Примечание: * - различия между показателями здоровых лиц и больных ХБ статистически достоверны по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Таблица 3.

Сравнительная характеристика иммунологических показателей у больных ХБ и здоровых лиц.

Показатели	Величина показателя (Mim)	
	Больные ХБ (n=123)	Здоровые (n=37)
Лейкоциты (абс $\times 10^9$ /л)	61201308	58001310
Лимфоциты (%)	29,9511,42	28,111,5
(абс $\times 10^9$ /л)	1832,1191,2	1620,1183,3
CD 19 ⁺ л (%)	13,3210,87	9,010,62
CD 19 ⁺ л (абс)	238,52116,5	145,819,76
CD 3 ⁺ л (%)	45,8511,53*	68,612,03
CD 3 ⁺ л (абс)	1136,7183,5*	1951,31130,4
CD 4 ⁺ л (%)	37,7411,52	39,213,05
CD 4 ⁺ л (абс)	736,5147,6	750,4140,3
CD 8 ⁺ л (%)	35,4611,94	29,412,6
CD 8 ⁺ л (абс)	630,4155,2	510,2127,4
CD 16 ⁺ л (%)	15,9211,72	12,412,1
CD 16 ⁺ л (абс)	280,3140,4	228,4116,2
Ig A (мг%)	248,21123,13	209,9114,4
Ig M (мг%)	182,61112,31	154,32117,21
Ig G (мг%)	1275,3177,5	1150,6167,4
Фагоцитоз (поглотительная способность нейтрофилов) (%)	34,7711,85*	55,212,5
Завершенный фагоцитоз (%)	41,0711,93*	57,412,6
НСТ спонтанный (%)	2,0910,67*	6,2110,72
НСТ стимулированный (%)	18,5411,48*	29,312,3
ЦИК (ед)	61,9114,71	48,116,7
Комплемент (ед)	44,8311,62	43,811,98
Лизоцим (мг/л)	3,5110,16	5,1210,22

Примечание: * - различия между показателями здоровых лиц и больных ХБ статистически достоверны по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Е5ХБ>7 лет ПХБ от 3 до 7 лет S3ХБ от 1 до 3 лет ШЗдоровые
% лиц

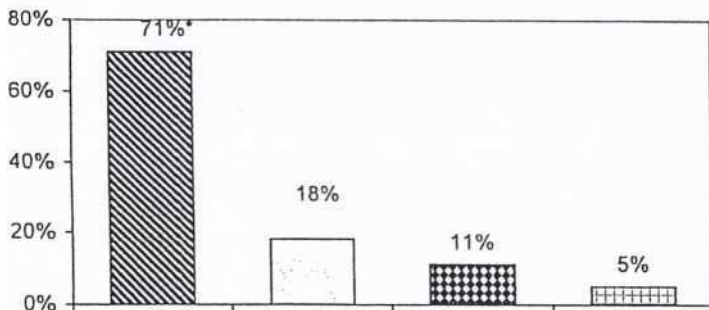


Рис.2. Зависимость низкого содержания CD3+Т-л (%) (<55%) от длительности заболевания ХБ.

Примечание: * различия между количеством пациентов с содержанием СОЗ+Т-л (<55%) в группе больных (ХБ > 7 лет) и в группах с другой продолжительностью заболевания статистически достоверны ($p < 0,05$) по χ^2 критерию.

Обнаружено, что повышенное относительное содержание CD8*Т-киллеров (>37%) определялось преимущественно (у 80%) больных с сопутствующей герпетической инфекцией (рис. 3).

Наличие у наблюдаемых пациентов ХБ вялотекущего, часто рецидивирующего воспалительного процесса в легких, непродолжительных ремиссий, выявление нарушений в фагоцитарном, клеточном звеньях иммунитета в период клинической ремиссии, послужило основанием для включения в комплекс курортного лечения прием иммуномодулятора ликопада.

Сравнительная оценка динамики клинико-лабораторных показателей больных ХБ по результатам лечения.

Выявлено достоверное значительное уменьшение клинических признаков ХБ у пациентов после курортного лечения и, в большей степени,

S Больные ХБ + частые ОРВИ
 □ Больные ХБ + герпетическая инфекция
 й Больные ХБ без сопутствующих инфекций
 % лиц ≡ Здоровые

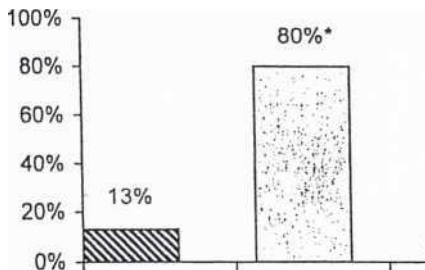


Рис.3. Зависимость высокого содержания CD8+Т-К (%) (>37%) от сопутствующих вирусных инфекций у больных ХБ.

Примечание:* - различия между количеством больных с содержанием CD8+Т-к (>37%) в группе больных (ХБ+ герпетическая инфекция) и в остальных группах пациентов статистически достоверны ($p < 0,05$) по χ^2 критерию.

после комплексной терапии с включением в схему курортного лечения иммуномодулятора ликопида (рис.4). По окончании лечения в санатории в группе больных ХБ, принимавших ликопид в сочетании с курортными факторами, число лиц, у которых исчез кашель, стало в 1,8 раза больше, чем среди пациентов, получивших только курортное лечение, соответственно в 1,9 раза стало больше лиц, у которых прекратилось отделение мокроты и исчезли хрипы в легких, и в 1,4 раза - у которых прекратилась одышка.

Выявлена значительная (достоверная) положительная динамика показателей ФВД у больных ХБ после курортного лечения и, в большей степени, после комплексной терапии с включением в схему лечения иммуномодулятора ликопида (табл. 4). Достоверное изменение средних значений показателей иммунного статуса отмечалось только в группе больных, принимавших ликопид в процессе курортного лечения (табл. 5).

С До лечения

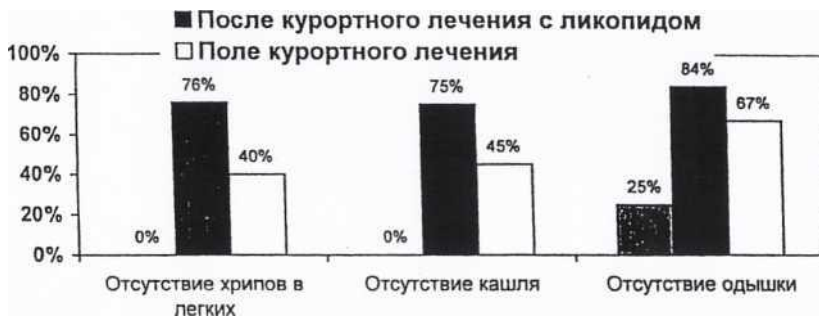


Рис.4 Число больных ХБ (%) с исчезновением клинических признаков после лечения.

Примечание: * - различия между числом больных ХБ в группах по клиническим признакам до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,05$) по χ^2 критерию. Таблица 4.

[\] Динамика показателей ФВД у больных ХБ в зависимости от проводимого " лечения ($n=123$).

Показатель	Среднее значение показателя (Mim)		
	До лечения ($n=123$)	Курортное лечение ($n=60$)	Курортное лечение в сочетании с ликопидом ($n=63$)
			После лечения
ФЖЕЛ(%)	78,8111,6	91,6211,69	97,5711,89*
ОФВ1(%)	83,9512,03	92,111,97	98,712,18*
СОС 25-75%(%)	82,7514,02	89,413,93	93,6613,47*
МОС 50%(%)	79,113,63	82,4513,44	90,2213,52*
МОС 75%(%)	80,4114,6	89,0714,69	99,0614,08*
МВЛ(%)	78,2912,72	90,3512,5*	97,5512,56*

Примечание: * - отличия показателей до лечения от показателей после лечения статистически достоверны по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Положительная динамика показателей иммунного статуса в группе пациентов, принимавших ликолипид в сочетании с курортной терапией, была более выраженной, чем у получавших только курортное лечение (табл.5 и рис.5).

Таблица 5.

Динамика показателей иммунного статуса у больных ХБ в зависимости от проводимого лечения (n=123).

Показатели	Величина показателя (M±t)		
	До лечения (n=123)	После лечения	
		Курортное лечение (n=60)	Курортное лечение в сочетании с ликолипидом (n=63)
CD 3*л (%) (55,0-80,0%)	45,8511,53	49,911,08	58,6112,04*
CD 3*л (абс) (800-2200x10 ⁹ /л)	1136,7183,5	1109,42150,4	1112,40154,7
Фагоцитоз (поглощительная способность нейтрофилов) (30,0-80,0%)	34,77±1,85	38,8711,48	55,8411,55*
Завершенный фагоцитоз (50,0-95,0%)	41,0711,93	41,4412,51	61,4113,57*
НСТ спонтанный (2-10%)	2,0910,67	4,610,7	5,110,7* ■
НСТ стимулированный (20-40%)	18,5411,48	23,111,42	29,411,16*

Примечание: * - различия между показателями до лечения и после лечения статистически достоверны по критерию Стьюдента (p<0,05).

Таким образом, по окончании курса лечения в санатории с положительной динамикой клинико-лабораторных данных с оценкой «значительное улучшение» и «улучшение» выписано 66% (40) пациентов,

пролеченных только курортными факторами, и 91% (57) больных в группе, принимавших липоид в сочетании с курортной терапией.



Рис.5 Число ХБ (%) с нормальными значениями показателей иммунного статуса после лечения.

Примечание:* - различия между показателями «после лечения» в группах больных ХБ при курортном лечении и при применении липоида в сочетании с курортной терапией статистически достоверны по χ^2 критерию ($P < 0,05$).

«Без перемен» и с «ухудшением» закончили лечение 9% (6) больных в группе, получавшей липоид в дополнение к курортному лечению и 34% (20) среди пациентов, пролеченных только факторами курортной терапии (см. рис. 6 и рис.7).

Для оценки эффективности новой методики реабилитации больных ХБ в условиях горного климата с применением иммунокорректора липоида необходимо было определить долгосрочность положительного влияния проведенной терапии по результатам наблюдения за больными в течение года. В таблице 6 и на рисунке 8 представлена характеристика клинического течения заболевания у больных ХБ в течение года после лечения в санатории.

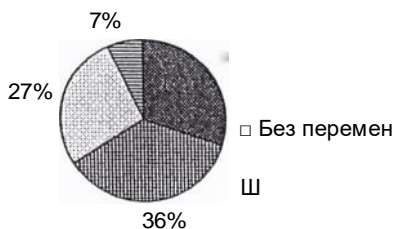


Рис.6.Эффект от лечения курортными факторами.

® Значительное

улучшение
ЗОИУлучшение

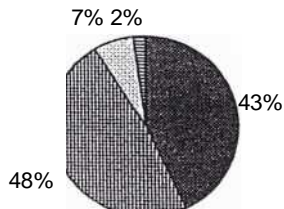


Рис.7.Эффект от лечения курортными факторами в сочетании с ликопидом.

Отмечается достоверно значимое превалирование положительных изменений у больных ХБ, в среднем в 3 раза, при применении ликопида в сочетании с курортной терапией по сравнению с пациентами, пролеченными только курортными факторами, по следующим показателям: снижению частоты обострений ХБ и числа случаев ОРВИ, уменьшению количества больничных листов и дней нетрудоспособности, увеличению продолжительности ремиссии в течение года (см. рис. 8, 9, 10).

Представленные данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что методики лечения в условиях низкогорного курорта Кисловодск без применения ликопида или с приемом иммуномодулятора, способствуют

улучшению клинического течения ХБ. Более высокая эффективность терапии наблюдается у лиц, получавших иммунокоррекцию ликопидом в период адаптации на курорте. Это подтверждается уменьшением выраженности клинических проявлений ХБ, улучшением показателей спирометрии и иммунного статуса по данным курсового лечения в санатории, а также по отдаленным результатам.

Таблица 6.

Характеристика клинического течения заболевания у больных ХБ в зависимости от проведенного лечения.

Показатели течения заболевания	Метод лечения	
	Курортное лечение (n=34)	Курортное лечение в сочетании с ликопидом (n=44)
Уменьшение числа случаев ОРВИ в течение года (число раз)	1,4	3,7*
Уменьшение числа больничных листов (число раз)	1,2	3,5*
Уменьшение числа дней нетрудоспособности (число раз)	1,2	3,7*
Увеличение сроков ремиссии (число раз)	1,8	4,5*
Уменьшение обострений ХБ в течение года (число раз)	1,3	3,9*

Примечание: * - различия показателей при курортном лечении и в случае применения ликопида в сочетании с курортной терапией статистически достоверны ($p < 0,05$) по χ^2 критерию.

При наблюдении за больными ХБ в течение 12 месяцев после курортной терапии отмечается: уменьшение числа дней временной нетрудоспособности, частоты ОРВИ, обострений ХБ в течение года, увеличение длительности ремиссии, уменьшение числа больничных листов. Более выраженная положительная динамика отмечена у пациентов, принимавших ликопид в сочетании с курортным лечением (рис. 8).

□ После курортного лечения с ликопидом И После курортного лечения

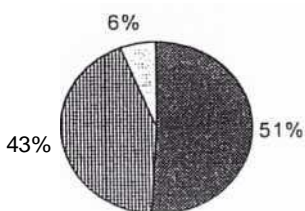
число раз



Рис.8.Динамика показателей клинического течения у больных ХБ через 12 месяцев после лечения.

Примечание: различия между показателями в группе больных при курортном лечении и при применении ликопида в сочетании с курортной терапией статистически достоверны ($p < 0,05$) по χ^2 критерию.

До лечения в санатории



@ менее 3 месяцев
 ■ 3 месяца
 □ 5 месяцев
 ▨ 7 месяцев
 ▩ 10-12 месяцев

После лечения



Рис.9. Продолжительность ремиссии у больных ХБ до и через год после лечения курортными факторами.



Рис.10. Продолжительность ремиссии у больных ХБ до и через год после лечения липоидом в сочетании с курортными факторами.

ВЫВОДЫ

1. У больных ХБ с рецидивирующим течением в фазу клинической ремиссии в период адаптации на горном курорте отмечались: клинические признаки заболевания у 70-100% лиц, снижение показателей спирометрии у 60-90% пациентов, изменение иммунологических показателей (снижение фагоцитоза, количества Т-лимфоцитов) у 60-90% лиц.

2. Санаторно-курортное лечение на низкогорном курорте Кисловодск является эффективным методом реабилитации у 66% больных с рецидивирующим ХБ, поступивших на лечение в фазу ремиссии. По окончании курса лечения в данной группе лиц исчезли клинические признаки заболевания, восстановилась до нормы величина 1 из 8 показателей спирометрии, нормализовалось содержание Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов. Уменьшилась частота обострений ХБ, количество случаев ОРВИ, число дней нетрудоспособности в среднем в 1,4 раза. Продолжительность ремиссии заболевания увеличилась с 3 до 5,3 месяцев в году.

3. Сочетанное применение ликопида и санаторно-курортного лечения явилось значительно более эффективным методом терапии у больных с рецидивирующим ХБ. У 91% лиц исчезли клинические симптомы заболевания. Достигли нормы 5 из 8 показателей спирометрии, нормализовались содержания Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов. В среднем в 3,8 раза уменьшилось число обострений ХБ, случаев ОРВИ, количество дней нетрудоспособности. Продолжительность ремиссии заболевания увеличилась с 3 до 11,4 месяцев в году.

4. Рекомендовано включать в комплексное санаторно-курортное лечение больных с рецидивирующим течением ХБ препарат ликопид в курсовой дозе 60 мг по схеме 2 мг 3 раза в день в течение 10 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Козлов В.М., Богдан А.А., Ищенко Т.В., Стикин С.Н. Комплексное санаторно-курортное лечение больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом на среднегорном курорте Кисловодск в сочетании со спелеотерапией// *Int. J. Immunorehabilitation* -1997. - №7. - С. 145.

2. Ищенко Т.В. Комплексное санаторно-курортное лечение больных хроническим бронхитом в условиях низкогорного курорта Кисловодск в сочетании с применением иммуномодулятора ликопид// Сборник материалов III Российской научной конференции кардиологов с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» - Москва, 18-20 мая 1999 г.-С.107.

3.Козлов В.М., Ищенко Т.В., Зонис Я.М. Особенности санаторно-курортного лечения больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких, работающих на предприятиях атомной промышленности// Сборник материалов научно-практической конференции врачей Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве РФ «Актуальные вопросы практической медицины» - Лермонтов, 25 апреля 2000 г.- С.94-99.

4. Ищенко Т.В., Козлов В.М., Богдан А.А., Мкртчян Р.И. Применение иммуномодулятора ликопад в комплексе санаторно-курортного лечения больных неспецифическими заболеваниями легких, работающих на предприятиях с радиационной нагрузкой// Сборник материалов VI научно-практической конференции терапевтов учреждений Федерального управления «Медбиоэкстрем» «Актуальные вопросы клинической медицины» - Балаково, 23-25 мая 2000 г. - С.73-74.

5. Ищенко Т.В., Богдан А.А., Козлов В.М., Мкртчян Р.И. Применение аэрозольтерапии в комплексном санаторно-курортном лечении больных хроническим бронхитом на Кисловодском курорте// Сборник материалов научно-практической конференции врачей Федерального агентства правительственной связи и информации при Президенте Российской Федерации - Кисловодск, 14-15 февраля 2000 г. - С.42-43.

6. Козлов В.М., Зонис Я.М., Ищенко Т.В. Лечение в условиях курорта хронических легочных заболеваний, индуцированных фактором радиации// Сборник материалов научно-практической конференции врачей Северокавказского зонального управления специализированных санаториев «Современные подходы к организации лечебно-диагностического процесса в различных нозологических и возрастных группах больных на санаторно-курортном этапе медицинской помощи» - Кисловодск, 15-16 июня 2000 г. - С.24.

7. Зонис Я.М., Ищенко Т.В., Козлов В.М. Курортное лечение заболеваний органов дыхания, обусловленных контактом с радиацией// -Сборник материалов 10 Национального конгресса по болезням органов дыхания - С.-Петербург, 1-4 ноября 2000 г. - С.164.

8. Ищенко Т.В. Эффективность комплексного санаторно-курортного лечения в условиях низкогогорья больных хроническим бронхитом с применением иммуномодулятора ликопад// Материалы научно-практической конференции врачей «Санаторно-курортное лечение - этап медицинской реабилитации больных на Кисловодском курорте» - Кисловодск, 20-21 декабря 2001, С. 34-39.

Участок множительной техники РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Заказ 139

Тираж 100 экз.

Таблица 2.7.3.A.2.1. BR.93.03.a, b, c. Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии). Оценка эффективности и безопасности Ликопида® при курсовой схеме 10 мг, 60 мг, 180 мг

Код КИ	Г руппа лечения	Коли- чество включен- ные /завер- шившие иены- тание	Клинические признаки (%)								Первичная конечная точка. Продолжительность ремиссии в месяцах, количество пациентов (% от количества в группе)				
			в стадии обострения				в стадии ремиссии				6 мес	5 мес	4 мес	3 мес	менее 3 мес
			Кашель		Одышка		Кашель		Одышка						
			д о	Поел е	д о	Поел е	До е	Поел е	До	После					
BR. 93.03.a,б, с	ЛЮ Ликопид 1 таблетка (1 мг ГМДП) пероральн о 1 раз в день 10 дней	15/15	60	33	40	26	20	0	20	7	7 (46,7%)	4 (12,9%)	2 (13,3%)		2 (13,3%)
	ШО Плацебо 1 таблетка (0мг ГМДП) пероральн о 1 раз в день 10 дней	16/16	37	31	31	25	44	31	6	6				5 (31,2%)	11 (68,8%)
	Л60 Ликопид 1 таблетка	10/10	нд	нд	нд	нд	30	20	10	0	4 (40%)	4 (40%)	-	-	2 (20%)

